



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 514167	10 A3
	22	FECHA DE PRESENTACION 20 JUL. 1982	
8305343			

PATENTE DE INTRODUCCION

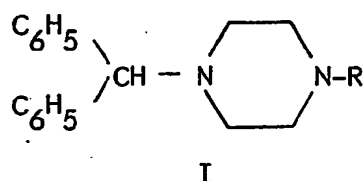
COMO DESGLOSE Y CON PRIORIDAD DE LA PATENTE NUM.
504.202/X SOLICITADA EL 6 DE JULIO DE 1.981.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL
------------------------	--------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCIÓN
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE BENZHIDRILPIPERAZINAS"
Int. Cl. ³ <u>C07D295/00, A61K31/495</u>
59 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION
Patente Búlgara nº 17385, solicitada 9-11-71, a favor de S. Zikelova, K.Ninov y P.Manolov.

71 SOLICITANTE (S)
FERRER INTERNACIONAL, S.A.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Gran Vía Carlos III, 94 - BARCELONA.-
72 INVENTOR (ES)
73 TITULAR (ES)
74 REPRESENTANTE
PASCUAL CIVANTO CANTO 218-6

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de benzhidrilpiperazinas de fórmula general I:



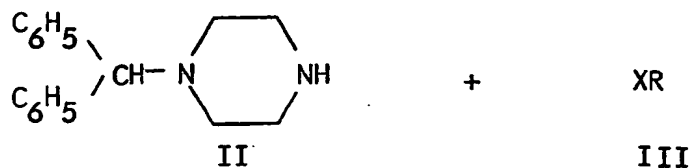
5

donde R significa un resto alquil de 2 a 8 átomos de carbono, un resto alquenil de 3 ó 4 átomos de carbono, un resto fenilalquil o un resto difenilalquil de longitud de cadena de 2 ó 3 átomos de carbono, además de restos fenoxietil, naftilmetil, fenilacetil, difenilacetil, difenilpropionil, naftilacetil, ciclohexil, ciclopentil, dietilaminoetil, piperidinoetil o morfolinoetil, incluyendo sales con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacológicamente aceptables.

10

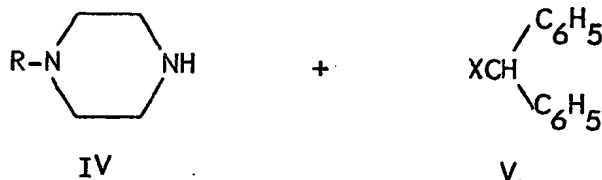
Los compuestos de fórmula general I ya fueron objeto de patente en nuestra anterior solicitud nº 504.202, en la cual dichos compuestos eran preparados por reacción de la benzhidrilpiperazina (II) con el halogenuro XR (III) donde X es cloro, bromo o yodo y R tiene igual significado que en I:

15



20

Posteriormente, se ha desarrollado un nuevo procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula general I, lo cual -- constituye el objeto de la presente solicitud. Según este procedimiento, se hace reaccionar la piperazina sustituida (IV) con el halogenuro de benzhidrilo (V):



donde R y X tienen los significados supraindicados.

Esta reacción se efectúa en un medio constituido por un disolvente adecuado, tal como benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol o agua, a temperatura ambiente, o mejor a reflujo, reduciendo de este modo la duración del procedimiento de obtención de I a unas 6 horas aproximadamente.

Como agentes de condensación se utilizan bases minerales u orgánicas adecuadas, como por ejemplo, el NaHCO_3 , CO_3Na_2 , piridina, trietilamina, etc.

Las bases así obtenidas por tratamiento con los ácidos correspondientes dan las sales deseadas.

Los compuestos de fórmula general I ejercen un marcado efecto vasodilatador, mostrando tan solo un efecto hipotensor de corta duración, lo que los hace muy indicados en el tratamiento de los trastornos de la circulación cerebral y coronaria, así como de los trastornos vasculares periféricos. Es especialmente interesante por su elevada actividad el compuesto nº 7 de la tabla

adjunta, el cual puede administrarse, mezclado con los excipientes adecuados, por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabe, solución, etc., por vía inyectable y por vía rectal, a dosis diarias comprendidas entre 50 y 500 mg.

5 Hecha la descripción del invento se describe a continuación un ejemplo práctico, no limitativo, referido al posible camino para su obtención, según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, empleando cantidades mayores a las expuestas.

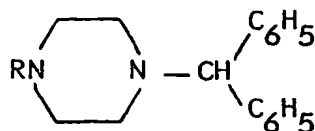
10 EJEMPLO 1: N^1 -(beta-fenil)etil- N^4 -benzhidrilo piperazina

Se disuelven 4 g (0,021 m) de mono-N-(beta-fenil)-etilpiperazina en 80 ml de benceno, en presencia de 4 g (0,036 m) de carbonato sódico. La mezcla se calienta durante aproximadamente 30 minutos y luego se añade una solución de 4 g (0,021 m) de cloruro de benzhidrilo en 20 ml de benceno. La nueva mezcla así obtenida se calienta durante 5 horas. El sedimento que queda después del enfriamiento y de la filtración se seca sobre sulfato sódico y el benceno se elimina por destilación. Parte de este sedimento se disuelve en etanol mezclándolo luego con una disolución etérea de ácido oxálico. Por cristalización se obtiene el oxalato correspondiente, p.f.: 184-6°C. Contenido calculado: C 64,93%; H 5,97%; N 5,22%. Encontrado: C 64,58%; H 6,30%; N 4,99%.

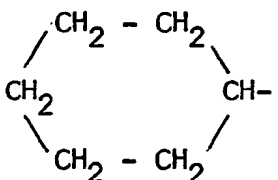
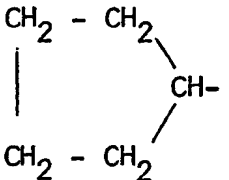
15
20

Por medio del método descrito se pueden obtener los compuestos relacionados en la tabla siguiente:

25



	R	sal o base	p.f.
5	1) CH ₃ CH ₂ -	Clorhidrato	251-3º (d)
		Picrato	232-3º (d)
	2) CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Clorhidrato	237-40º
10		Oxalato	128-30º (d)
		Tartrato	200-203º(d)
	3) CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Oxalato	105-8º (d)
		Picrato	218-21º (d)
15		Tartrato	198-200º(d)
	4) CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Oxalato	124-6º (d)
		Picrato	225-7º (d)
		Tartrato	205-7º (d)
	5) CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Oxalato	140-2º (d)
		Tartrato	202-4º (d)
20	6) CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Oxalato	180-3º (d)
		Tartrato	205-8º (d)
	7) CH ₂ = CHCH ₂ -	Clorhidrato	226-8º
	8) CH ₃ CH = CH . CH ₂ -	Oxalato	179-81º (d)
		Picrato	210-12º (d)
	9) C ₆ H ₅ -CH ₂ CH ₂ -	Oxalato	184-6º (d)
25	10) C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Oxalato	198-9º (d)
		Picrato	213-5º (d)
	11) (C ₆ H ₅) ₂ CHCH ₂ -	Oxalato	195-7º (d)

5	12)	$(C_6H_5)_2 CHCH_2CH_2-$	Oxalato	230-33° (d)
			Picrato	288-90° (d)
	13)	$\alpha-C_{10}H_7CH_2-$	Oxalato	200-01° (d)
	14)	$\alpha-C_{10}H_7CH_2CH_2-$	Oxalato	192-4° (d)
	15)	$C_6H_5O-CH_2CH_2-$	Oxalato	158-60° (d)
10	16)	C_6H_5CO-	Oxalato	140-42°
			Tartrato	145-7°
	17)	$p-ClC_6H_4CO-$	Clorhidrato	237-40°
			Citrato	150-3° (d)
	18)	$3,4,5-(CH_3O)_3C_6H_2CO-$	Base	149-50°
15	19)	$C_6H_5CH_2CO-$	Base	141-3°
	20)	$(C_6H_5)_2CHCO$	Picrato	188-90° (d)
	21)	$(C_6H_5)_2CHCH_2CO-$	Base	113-5°
			Clorhidrato	128-30°
	22)	$\alpha-C_{10}H_7CH_2CO-$	Base	166-70°
20			Clorhidrato	257-9°
	23)		Oxalato	193-5° (d)
			Tartrato	160-2°
			Citrato	134-6° (d)
	24)		Oxalato	186-8° (d)
25			Tartrato	180-2° (d)
			Citrato	100-02° (d)
	25)	$(C_2H_5)_2 NCH_2CH_2-$	Oxalato	167-9° (d)
	26)	$(CH_3)_2 NCH_2CH_2-$	Oxalato	154-6° (d)
			Tartrato	174-6° (d)

27)	<chem>C1CCNCC1</chem>	Oxalato	132-5º (d)
		Tartrato	158-61º (d)
28)	<chem>O=C1CCNCC1</chem>	Oxalato	160-2º (d)
		Tartrato	160-3º (d)

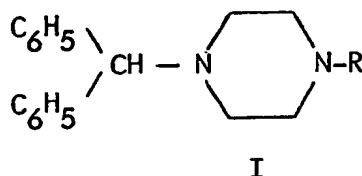
5

10

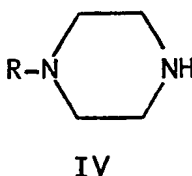
Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en las siguientes reivindicaciones que extractan, resumen y complementan a la memoria que antecede.

REIVINDICACIONES

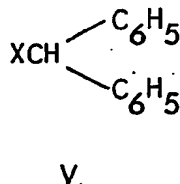
1º) - Procedimiento de obtención de benzhidrilpiperazinas de fórmula general I:



donde R significa un resto alquil de 2 a 8 átomos de carbono, un resto alquenil de 3 ó 4 átomos de carbono, un resto fenilalquil o un resto difenilalquil de longitud de cadena de 2 ó 3 átomos de carbono, además de restos fenoxietil, naftilmetil, naftiletil, benzoil, p-clorobenzoil, trimetoxibenzoil, fenilacetil, difenilacetil, difenilpropionil, naftilacetil, ciclohexil, ciclopentil, dietilaminoetil, dimetilaminoetil, piperidinoetil o morfolino--etil, incluyendo sales con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar la piperazina de fórmula general IV:



donde R tiene igual significado que en I, con el halogenuro de fórmula general V:



donde X significa cloro, bromo o yodo.

5

2ª) - Procedimiento de obtención de benzhidrilpiperazinas, según la reivindicación anterior, caracterizado por efectuar la reacción en un disolvente adecuado, tal como benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol o agua y en presencia de un álcali, convirtiéndose después las bases así obtenidas a sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, según los procedimientos usuales de la Química Orgánica.

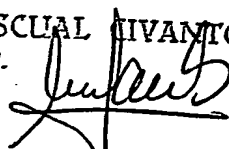
10

3ª) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE BENZHIDRILPIPERAZINAS.

Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de ocho hojas mecanografiadas y foliadas por una sola de sus caras.

MADRID, 20 JUL. 1982

PASCUAL CIVANTO
P. P.



Firmado: Miguel A. Santos Gironés

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.